

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-206654

(43)公開日 平成7年(1995)8月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 7/48				
7/00	C			
	X			
31/045	ADA	9454-4C		
	ADS	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全7頁)

(21)出願番号	特願平6-2689	(71)出願人	000113470 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
(22)出願日	平成6年(1994)1月14日	(72)発明者	多田 明弘 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内
		(72)発明者	山本 阜也 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内
		(72)発明者	横山 由紀子 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内
		(74)代理人	弁理士 遠山 勉 (外2名) 最終頁に続く

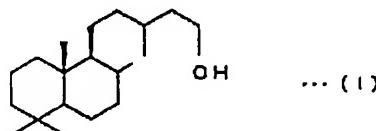
(54)【発明の名称】メラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤

(57)【要約】

【目的】皮膚色素沈着症の予防及び改善効果に優れ、かつ安全性や感覚的な弊害のないメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤を提供する。

【構成】下記一般式(I)で表されるテトラヒドロコパロールからなるメラニン産生抑制剤を、皮膚外用剤全量に対して0.0001~1.0重量%配合する。

【化1】



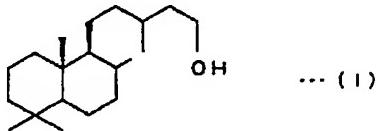
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で表されるテトラヒドロコバラールからなるメラニン産生抑制剤。

【化1】



【請求項2】 請求項1記載のメラニン産生抑制剤を、
全量に対して0.0001~10重量%含有することを
特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤に関し、詳しくは、皮膚の色素沈着を防止するメラニン産生抑制剤、及び色白効果に優れた皮膚外用剤を提供するものである。

【0002】

【従来の技術】シミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着は、皮膚内に存在する色素細胞の活性化によりメラニン産生が著しく亢進した結果生ずるものであり、中高年令の肌の悩みの一つになっている。一般に、メラニンは色素細胞の中で合成された酵素チロシナーゼの働きによって、チロシンからドーパ、ドーパからドーパキノンに変化し、ついで5、6-ジヒドロキシンドール等の中間体を経て生成されるものと考えられている。

【0003】したがって、皮膚の色黒を防止、改善するためには、メラニン生成過程を阻害すること、あるいはすでに生成したメラニンを淡色漂白することが考えられる。このような考えに基づいて、従来から種々の美白成分が提案されてきた。例えば、チロシナーゼ活性を阻害してメラニン生成を抑制するものとして、グルタチオンに代表される硫黄化合物やヒドロキノンが挙げられる。又、生成したメラニンを淡色漂白するものとしては、過酸化水素やビタミンC等が用いられてきた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ところが、これら従来の成分は、処方系中での安定性がわざわざ悪く、分解による着色、異臭を生じたり、細胞あるいは生体レベルにおける効果、効能は、いまだ不十分であった。又、ヒドロキノンについては、強い色白作用を有する一方、非可逆的白斑、かぶれを引き起こす等安全性面で問題がある。

【0005】このように、従来から用いられている成分は、効果、効能、安定性、安全性の点において、真に実用的に満足できるものではない。本発明はかかる実状に鑑みてなされたものであって、メラニン産生抑制作用、及び充分な皮膚色素沈着症の改善・治療効果を有し、かつ、安定性、安全性を有する皮膚外用剤を提供すること

を課題とする。

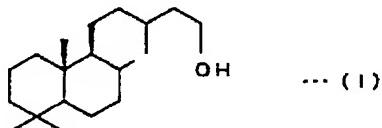
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(I)で表されるテトラヒドロコバラールが、生きた色素細胞のメラニン産生に対し強力な抑制効果を有することを見出し、さらにこの化合物を基剤中に一定濃度以上で配合させたときに、皮膚に対する優れた色白効果を発現することを見出し、本発明に至った。

【0007】すなわち本発明は、下記一般式(I)で表されるテトラヒドロコバラールからなるメラニン産生抑制剤である。

【0008】

【化2】



【0009】また本発明は、前記メラニン産生抑制剤を、全量に対して0.0001~10重量%含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供する。以下、本発明を詳細に説明する。

【0010】<1>メラニン産生抑制剤

本発明のメラニン産生抑制剤は、前記一般式(I)で表されるテトラヒドロコバラールからなる。本発明に用いるテトラヒドロコバラールは、マヌール(ラグダ-8(17), 14-ジエン-13-オル)から合成することができる。以下にその合成方法の一例を説明する。

【0011】マヌールをジクロロメタンに添加し、クロロクロム酸ピリジニウム触媒存在下で、室温、窒素気流下で24時間反応させる。その後、反応液をエーテルで希釈して濾過した後、ジクロロメタンを蒸発乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで反応物を分画単離し、アルデヒド体を得る。この時、アルデヒド体はE、Z異性体の混合物として得られる。このアルデヒド体の異性体混合物をイソブロピルアルコール中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することにより、コバラール、アンチコバラールの混合物が得られる。

【0012】上記のようにして得られた混合物をテトラヒドロフランに添加し、パラジウム炭素触媒存在下で、室温、水素気流下で5時間反応させ、その後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで反応物を分画単離することにより、テトラヒドロコバラールが得られる。

【0013】尚、原料としてのマヌールは市販されているので、それを使用してもよい。また、上記方法によればテトラヒドロコバラールは光学異性体及び配座異性体の混合物として得られるが、これら異性体はいずれも同様の美白作用を有するので、混合物として使用することができる。

【0014】<2>皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤には、上記メラニン産生抑制剤を、外用剤全量に対し好ましくは0.0001~1.0重量%、さらに好ましくは0.01~1.0重量%の範囲で配合する。皮膚外用剤の内でも、特に日焼によるシミ、ソバカス、色黒の憎悪の予防改善を目的としたものでは、配合量は、0.01重量%以上が有効量として使用できるものである。

【0015】配合量が0.0001重量%より少ないと、メラニン生成抑制作用に基づく効果が低下し、また1.0重量%を越える量を用いても、効果が頭打ちになるので、上記範囲で配合することが好ましい。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、前述の有効成分の他に、医薬品、化粧品などに一般に用いられる各種成分、すなわち水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、抗酸化剤、pH調整剤、キレート剤、防腐剤、あるいは紫外線防御剤、抗炎症剤などの薬剤を配合する事ができる。

【0017】また、テトラヒドロコバラール以外の美白成分を配合してもよく、例えば、パンテテイン-s-アスルフォン酸、イソフェルラ酸、アスコルビン酸、アスコルビン酸リノ酸マグネシウム塩、アルブチン、ユージ酸、リノール酸、リノール酸メチル等が挙げられる。

【0018】本発明の皮膚外用剤の剤型は特に制限はなく、通常医薬品、医薬部外品、化粧品などに用いられているもの、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤などの剤型が挙げられる。

【0019】

【作用】以下に、本発明に用いるテトラヒドロコバラールの作用を、実験例に基づいて説明する。尚、以下の実験例及び実施例で使用したテトラヒドロコバラールは、後記製造例と同様にして得たものである。

【0020】(1) 色素細胞に対するメラニン産生抑制作用

プラスチック培養フラスコ(7.5cm²)に5×10⁴個のB-16メラノーマ細胞を播種し、10%血清を含むイグルM E M培地を用い、5%二酸化炭素存在下、37°Cで培養した。2日後、テトラヒドロコバラールを、培地中の濃度で0、5、10、15、20μMになるよう添加し、さらに4日間培養した。

*40

試 料	濃度	メラニン量	抑制率(%)
溶媒対照(コントロール)		3.50 ± 0.40	-
テトラヒドロコバラール	15μM	0.10 ± 0.04	97.1

【0028】これらの結果から明らかなように、本発明に用いるテトラヒドロコバラールは、溶媒対照(コントロール)に比し、色素細胞を白色化する作用を有し、さらに色素細胞内のメラニン産生を顕著に抑制する作用を

有することが示された。

【0029】(2) 紫外線による色素沈着抑制作用
茶色モルモット(7匹)の背部皮膚を電気バリカンとシラバーで除毛、剃毛し、この部位を1.5×1.5cm

* 【0021】培養終了後、培地を除去し、リン酸緩衝食塩水(PBS)で洗滌後、トリプシン及びEDTA含有培地を使用して細胞をフラスコから剥離させ、細胞懸濁液から遠心分離により細胞を回収した。得られた細胞をPBSで1回洗滌した後、一定量のPBSを加え、細胞をフラッキングによる混合後、細胞懸濁液の一定量を取り、コールターカウンターにて細胞数を計測した。また、残りの懸濁液を、再度遠心分離し、沈渣の白色度を目視観察した。その結果を下記の基準により表1に示す。尚、表中の細胞数(%)は、テスト試料の代わりに溶媒を用いた場合(溶媒対照)の細胞数を100としたときの細胞数(%)を表す。

【0022】- : 溶媒対照と同等

+ : 溶媒対照よりわずかに白色化

++ : 溶媒対照に比べて明らかに白色化

【0023】

【表1】

	テトラヒドロコバラール濃度(μM)			
	5	10	15	20
白色度	-	+	+	++
細胞数(%)	100	100	100	100

【0024】その後、さらに沈渣に1N水酸化ナトリウムを加え加熱溶解し、冷却後クロロホルムを加えて再び遠心分離した。得られた上清の400nmにおける吸光度を測定し、求め合成メラニンを用いて作成した検量線よりメラニン量を求めた。尚、メラニン量は10⁴個の細胞あたりの量として求めた。その結果を表2に示す。

【0025】尚、表中の抑制率は、下記式により求めた。

【0026】

【数1】抑制率(%) = (コントロールでのメラニン量 - テスト試料でのメラニン量) × 100 / (コントロールでのメラニン量)

【0027】

【表2】

mの照射窓を左右対照に計6個有する黒布で覆い、この布の上からFL20S・E30ランプを光源として1m W/cm²/secの紫外線を4分20秒間照射した。

【0030】この操作を1日1回の割合で3日間連続して行った。照射終了翌日からプロビレングリコール/エタノール(3:1)を溶媒として所定量のテトラヒドロコパロールを溶解した試料溶液0.02mlを1日1回、計20日間連続塗布した。また、前記溶媒のみを对照として同様に実験を行った。実験開始21日目に処置*

*部の色素沈着の程度を下記の判定基準に従い、肉眼観察により判定した。結果を平均値として表3に示す。

- | | | |
|--------|---|---------------|
| 【0031】 | 0 | : 色素沈着なし |
| 0.5 | : | 境界不明瞭な微弱な色素沈着 |
| 1 | : | 境界明瞭な弱度の色素沈着 |
| 2 | : | 境界明瞭な中等度の色素沈着 |
| 3 | : | 境界明瞭な強度の色素沈着 |

【0032】

【表3】

試 料	色素沈着の程度
溶媒対照	1.8 ± 0.5
テトラヒドロコパロール	0.5%
	0.3 ± 0.1

【0033】表3に示したように、本発明に係るテトラヒドロコパロールは、皮膚に塗布した場合、0.5%濃度で紫外線によるメラニン産生を明らかに抑制した。テトラヒドロコパロールを3重量%となるように70%エタノールに溶解した溶液は、少なくとも真夏の太陽光2日間の暴露、及び100℃、3時間の加熱に対して安定であった。したがって本発明に係るテトラヒドロコパロールは紫外線及び熱に対して安定である。

【0034】以上に示したように、本発明に用いるテトラヒドロコパロールは、メラニン産生を抑制する作用、色素の沈着を抑制する作用を有する。その結果、これを皮膚外用剤基剤中に一定割合以上配合したものは、皮膚に対する格段に優れた色白効果をもたらし、シミ、ソバカス、日焼けによる色黒等の局所性色素沈着症、並びにアジソン氏病などの全身性色素沈着症の改善・治療用に利用できる。しかも、安全性にも優れるため長期連用使用が可能である。

【0035】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。尚、以下の実施例中の配合量は重量部である。

【0036】

【製造例】はじめに、テトラヒドロコパロールの製造例を説明する。反応器中にクロロクロム酸ピリジニウム1gを入れ、反応器内の窒素置換を行った。これに、ジクロロメタン120ml中にマヌール10gを溶解した溶液を徐々に入れ、室温、窒素気流下で24時間反応させると、アルデヒド体がZ、Eの異性体の混合物として生成した(Z:E=1:1)。この反応混合物をエーテ

ルで希釈し、濾過した後濃縮乾固し、アルデヒド体を得た(収量9g)。

【0037】次に、こうして得られたアルデヒド体9gをイソプロピルアルコール90mlに溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム1.8gを少しづつ添加し、室温下で15分間反応を行った。その後、反応混合物にエーテルを加え、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、エーテル層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、濃縮乾固してコパロール及びアンチコパロールの等量混合物を得た(収量8.4g)。

【0038】次に、反応器中にバラジウム炭素1.68gを入れ、反応器内の水素置換を行った。これに、テトラヒドロフラン50ml中に上記で得たコパロール及びアンチコパロールの等量混合物8.4gを溶解した溶液を徐々に入れ、室温、水素気流下で5時間反応させた。その後、反応混合物からテトラヒドロフランを蒸発乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりテトラヒドロコパロールを得た(収量6.5g)。

【0039】下記実施例で使用したテトラヒドロコパロールは、このようにして得られたものを使用した。

【0040】

【実施例1】本発明の皮膚外用剤の実施例として、水中油型クリームを説明する。

(製法)表4A、Bの各成分を混合し、80℃に加熱する。これらを加えて攪拌乳化し、その後冷却する。

【0041】

【表4】

成 分		配合量
A	POE(30)セチルエーテル	2.0
	グリセリンモノステアレート	10.0
	流動パラフィン	10.0
	ワセリン	4.0
	セタノール	5.0
	マートコフェロール	0.05
	BHT	0.01
	ブチルパラベン	0.1
B	テトラヒドロコバラール	0.5
	プロピレングリコール 精製水	10.0 58.34

【0042】（色素沈着改善効果の実使用テスト）上記で得られたクリームと比較品のクリーム（実施例のクリームにおいてテトラヒドロコバラールを水に置き換えたもの）とを、統計的に同等な40名の色黒、シミ、ソバ*20 【表5】

*カスに悩む女性集団に3ヶ月連用させ、色素沈着改善効果を評価した。その結果を表5に示す。

【0043】

	有効	やや有効	無効	有効率
本発明品	36人	3人	1人	98%
比較品	3人	3人	34人	15%

この結果から明らかなように、テトラヒドロコバラールを含む本発明品は、テトラヒドロコバラールを含有しない比較品に対し、格段に有効な色素沈着改善効果を有することが示された。尚、本発明品塗布部位において、皮膚に好ましくない反応は全く観察されなかった。

6 A及びBの成分を70°Cで各々攪拌しながら溶解する。Bの成分にAの成分を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後かき混ぜながら30°Cまで冷却する。

【0044】

【0045】

【表6】

【実施例2】次に、乳液における実施例を説明する。表

成 分		配合量
A	合成ゲイロウ	2.5
	セタノール	1.0
	スクワラン	4.0
	ステアリン酸	1.0
	モノステアリン酸ポリエチングリコール(25E.O.)	2.2
	モノステアリン酸グリセリン	0.5
	ブチルパラベン	0.1
	マートコフェロール	0.05
	BHT	0.01
B	テトラヒドロコバラール	1.0
	1, 3-ブチレングリコール	3.0
	プロピレングリコール	7.0
	苛性カリ	0.2
精製水		77.44

【0046】

20 * 溶化する。

【実施例3】本発明の実施例として、化粧水を説明する

【0047】

表7 Aの各成分を合わせ、室温下で溶解する。一方、B

【表7】

の各成分も室温下で溶解し、これをAの成分に加えて可*

成 分		配合量
A	POE (20) リピタメノラクチン酸エチル	1.5
	POE (20) ラウリルエステル	0.5
	エタノール	10.0
	マートコフェロール	0.02
	テトラヒドロコバラール	0.5
B	グリセリン	5.0
	プロピレングリコール	4.0
	クエン酸	0.15
	クエン酸ナトリウム	0.1
	精製水	78.23

【0048】

化する。

【実施例4】化粧水について、他の実施例を説明する表 40 【0049】

8 Aの各成分を合わせ、室温下で溶解する。一方、Bの

【表8】

各成分も室温下で溶解し、これをAの成分に加えて可溶

成 分		配 合 量
A	POE(20)リピタモノラウリン酸エステル	1.5
	POE(20)ラウリルエステル	0.5
	エタノール	10.0
	アートコフェロール	0.02
	テトラヒドロコバラール	0.0001
B	グリセリン	5.0
	プロピレングリコール	4.0
	クエン酸	0.15
	クエン酸ナトリウム	0.1
	精製水	78.7299

【0050】

*成分を加えて均一に溶解する。

【実施例5】さらに、パック料における実施例を説明す
る。表9 Aの成分を室温にて分散溶解する。これにBの*

【0051】

【表9】

成 分		配 合 量
A	ポリビニルアルコール	15.0
	精製水	40.0
B	エタノール	4.0
	1,3-ブチレンジコール	4.0
	ポリオキシエチレン(8)ポリオキシエチレン(55)	3.0
	ビサボロール	0.5
	アートコフェロール	0.02
	テトラヒドロコバラール	0.5
精製水		32.98

尚、実施例2~5についても色素沈着改善効果の実使用
テストを行い、実施例1と同様の効果が得られた。

【0052】

【発明の効果】本発明により、色白効果に優れ、かつ、
安定性、安全性の高いメラニン産生抑制剤及び皮膚外用

剤を提供することができる。

【0053】本発明の皮膚外用剤は、シミ、ソバカス、
日焼けによる色黒等の局所性色素沈着症、並びにアジソ
ン氏病などの全身性色素沈着症の予防、改善、治療用に
利用できる。

フロントページの書き

(72)発明者 小磯 一郎

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ボーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 落合 道夫

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ボーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.